

原 著

微小胃癌における NBI 併用拡大内視鏡の 診断能の検討

吉本 和仁^{*1)}

高橋 寛²⁾ 長濱 正亜²⁾

抄録：微小胃癌を通常内視鏡（C-WLI）のみで診断することには限界がある。狭帯域光観察（NBI）を併用した拡大内視鏡（M-NBI）は、早期胃癌の質的診断に有用であると報告されているが、微小胃癌に対する有用性は明らかにされていない。そこで今回われわれは微小胃癌における C-WLI と M-NBI の診断能を比較検討した。2011 年 4 月から 2018 年 9 月までに熊本赤十字病院にて内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）を施行された微小胃癌のうち、術前に M-NBI による詳細な観察を行った 83 病変、81 症例を対象とした。微小胃癌の正診率（C-WLI vs. M-NBI）は、45.8% vs. 90.4%であった。肉眼型別の正診率（C-WLI vs. M-NBI）は、0-IIa 型：28.0% vs. 92.0%，0-IIb 型：0.0% vs. 75.0%，0-IIc 型：57.4 % vs. 90.7%であった。組織型別の正診率（C-WLI vs. M-NBI）は、tub1：46.6% vs. 94.5%，tub2：66.7% vs. 100.0%，胃底腺型：0.0% vs. 0.0%，sig：40.0% vs. 60.0%であった。M-NBI の正診率は、C-WLI と比較して有意差をもって優れていた（ $p < 0.001$ ）。また M-NBI は微小胃癌の肉眼型に関わらず高い診断能を有しており、組織型別では分化型腺癌（tub1, tub2）の診断能が優れていた。VS classification system による M-NBI 所見の頻度は、irregular MV pattern 81.9%，irregular MS pattern 79.5%であった。また 2 名の内視鏡医間の内視鏡診断の κ 係数は、C-WLI 0.48, M-NBI 0.58 であり、M-NBI は C-WLI と比較して観察者間の内視鏡診断の再現性を得ていた。M-NBI は微小胃癌のみを対象とした場合、C-WLI よりも正診率と内視鏡診断の再現性に優れており、微小胃癌の診断に有用である可能性が示された。

キーワード：微小胃癌，NBI 併用拡大内視鏡，通常内視鏡

緒 言

胃癌はより小さく、早期に発見することで侵襲の少ない治療を選択することができ、治療後の QOL の向上が得られる。内視鏡治療が可能な段階での病変発見は、われわれ内視鏡医にとっては大きな課題であるともいえる。微小胃癌は生検により偶然発見されることが多く、従来の白色光を用いる通常内視鏡（conventional endoscopy with white light imaging：C-WLI）のみでは質的診断が難しいのが現状である¹⁻⁵⁾。現在、消化管の内視鏡診断においては種々の画像強調内視鏡が用いられている。狭帯域光観察

（narrow band imaging：NBI）を併用した拡大内視鏡（magnifying endoscopy with narrow band imaging：M-NBI）は、早期胃癌の質的診断において通常内視鏡に対する優位性が多数報告^{6,7)}されており、診断体系が確立され日常診療に広く用いられている。しかし微小胃癌に対する有用性は明らかになっておらず、今回われわれは微小胃癌における NBI 併用拡大内視鏡の診断能について検討した。なお微小胃癌は最大径 5 mm 以下の胃癌とし、組織標本上で腫瘍径を測定した。

本研究は、熊本赤十字病院臨床研究審査委員会の承認を得て行った（2018 年 12 月 25 日、承認番号 320）。

¹⁾ 熊本赤十字病院消化器内科

²⁾ 昭和大学藤が丘病院消化器内科

* 責任著者

〔受付：2019 年 3 月 4 日，受理：2019 年 6 月 28 日〕

研究 方法

2011年4月から2018年9月の期間に熊本赤十字病院にて内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) を施行され、病理組織診断にて微小胃癌と診断された病変のうち、術前にNBI併用拡大内視鏡による病変の詳細な観察を行った83病変、81症例を対象とした。

対象病変を通常内視鏡 (C-WLI) とNBI併用拡大内視鏡 (M-NBI) で観察してC-WLI像とM-NBI像をそれぞれ癌もしくは非癌と診断し、C-WLIとM-NBIの正診率を評価した。また肉眼型、組織型別にC-WLIとM-NBIの正診率を比較し、診断根拠となるM-NBI所見について検討を行った。なおC-WLIにおいては色素散布の併用の有無は問わないこととする。肉眼型は早期胃癌の肉眼分類を用い、組織型は主体となる組織型で分類した。内視鏡診断は、ファイリングシステムに保存されている対象病変の内視鏡画像をあらかじめ選択 (C-WLI像1-2枚、M-NBI像1-2枚) し、内視鏡専門医1名によりretrospectiveに評価した。また内視鏡診断の再現性については、別の内視鏡専門医1名が同じ手順で診断を行い、観察者間の診断の一致率を κ 係数で評価した。

1. 内視鏡観察方法

内視鏡はGIF-H260Z, GIF-H290Z (オリンパスメ

ディカルシステムズ社製)、内視鏡システムはEVIS LUCERA, EVIS LUCERA ELITE (オリンパスメディカルシステムズ社製) を使用した。検査時の白色光観察ではAモードLevel 5を、NBI拡大観察ではBモードLevel 8を使用した。内視鏡観察はまず白色光非拡大で病変を観察し、次にNBI非〜弱拡大で境界を確認しながら病変全体を観察し、拡大倍率を上げて病変内を観察した。

2. 内視鏡診断

1) C-WLI による診断基準

以下の①もしくは/かつ②を満たすものを癌、それ以外を非癌と診断する。

①表面構造の不整を認め、明瞭な境界を有するもの

②色調の不整を認め、明瞭な境界を有するもの

2) M-NBI による診断基準

八尾ら^{8,9)}の提唱するVS classification system (表1, 図1) を診断体系とした拡大内視鏡による

表 1 VS classification system

1) 微小血管構築像 (V), MV pattern

①規則的な微小血管構築像 (regular MV pattern)

②不規則な微小血管構築像 (irregular MV pattern)

③微小血管が観察できない場合 (absent MV pattern)

2) 表面微細構造 (S), MS pattern

①規則的な表面微細構造 (regular MS pattern)

②不規則な表面微細構造 (irregular MS pattern)

③表面微細構造が観察できない場合 (absent MS pattern)

文献9) より作成

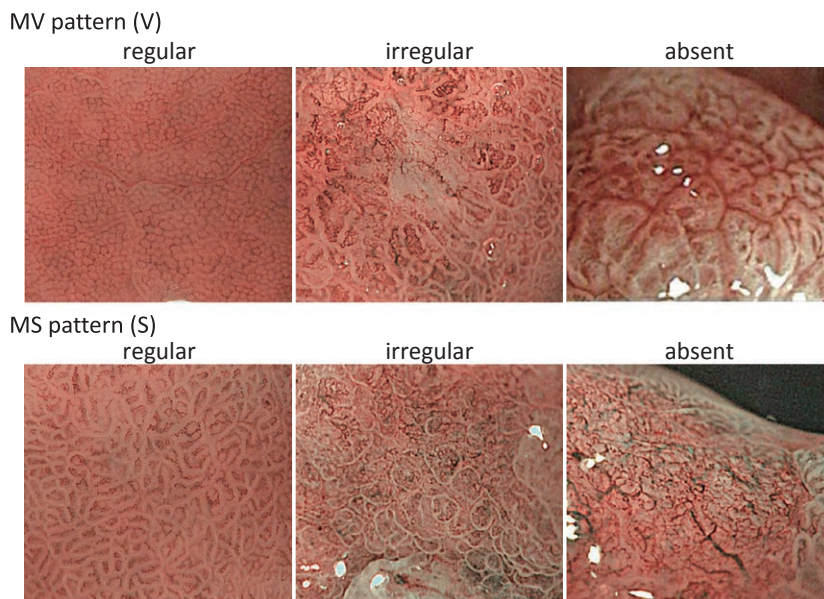


図 1 VS classification system

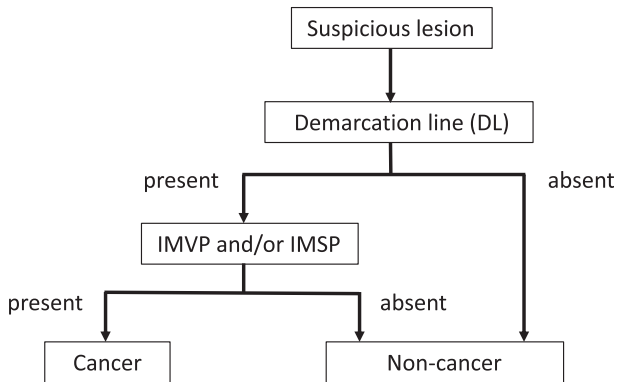


図 2 拡大内視鏡による早期胃癌診断の単純化アルゴリズム (MESDA-G)
 IMVP : irregular microvascular pattern,
 IMSP : irregular microsurface pattern.
 文献 10) より一部改変して転載

早期胃癌診断の単純化アルゴリズム (magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer : MESDA-G)¹⁰⁾ (図 2) に基づいて診断する。すなわち背景粘膜と病変の境界線 (demarcation line : DL) の有無を観察し、DL が存在しないものは非癌と診断する。DL が存在する場合、病変の微小血管構築像 (microvascular (MV) pattern : V) と表面微細構造 (microsurface (MS) pattern : S) を評価して、それぞれ 3 つのカテゴリー (regular/irregular/absent) に分類し、irregular MV pattern (IMVP) かつ/または irregular MS pattern (IMSP) が存在するものを癌、それ以外を非癌と診断する。

3. 統計学的解析

微小胃癌の正診率の統計学的解析は、統計解析ソフト SPSS Statistics (Version 20) を用いて McNemar 検定を行い、p 値が 0.05 未満をもって有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象の内訳

対象症例と病変の臨床的特徴を表 2 に示す。肉眼型は 0-II a 型 25 病変、0-II b 型 4 病変、0-II c 型 54 病変であった。主体となる組織型は高分化管状腺癌 (tub1) 73 病変、中分化管状腺癌 (tub2) 3 病変、胃底腺型腺癌 2 病変、印環細胞癌 (sig) 5 病変であった。ESD の根治性¹¹⁾は、内視鏡的根治度 A (eCuraA) 75 病変 (90.4%)、内視鏡的根治度 B (eCuraB) 6 病変 (7.2%)、内視鏡的根治度 C-2 (eCuraC-2) 2 病

変 (2.4%) であった。ESD 後に追加外科切除を 1 例行い、癌の残存およびリンパ節転移は認めなかった。ESD 後の平均観察期間は 18.0 か月で、全例で局所再発や転移を認めていない。原病死は認めず、他病死を 3 例認めた。

2. 微小胃癌の診断能

1) 微小胃癌の診断能における通常観察と NBI 拡大観察の比較

C-WLI では、微小胃癌 83 病変のうち 38 病変を癌、45 病変を非癌と診断した。M-NBI では微小胃癌 83 病変のうち 75 病変を癌、8 病変を非癌と診断した。微小胃癌の正診率は C-WLI 45.8%、M-NBI 90.4% で、M-NBI は C-WLI より有意に正診率が高値であった ($p < 0.001$)。また C-WLI で非癌と診断された 45 病変のうち、M-NBI で癌と診断されたものを 38 病変 (84.4%) 認め、M-NBI による診断の上乗せ効果を認めた (表 3)。

2) 肉眼型別の正診率

肉眼型別に正診率を比較すると、0-II a 型は C-WLI 28.0%、M-NBI 92.0%、0-II b 型は C-WLI 0.0%、M-NBI 75.0%、0-II c 型は C-WLI 57.4%、M-NBI 90.7% で、すべての肉眼型において M-NBI は C-WLI と比較して正診率が高値であった (表 4)。

3) 組織型別の正診率

組織型別に正診率を比較すると、tub1 は C-WLI 46.6%、M-NBI 94.5%、tub2 は C-WLI 66.7%、M-NBI 100.0%、胃底腺型は C-WLI 0.0%、M-NBI 0.0%、sig は C-WLI 40.0%、M-NBI 60.0% で、M-NBI は分化型腺癌 (tub1, tub2) の診断能が優れており、tub1 における M-NBI の正診率は C-WLI より有意に高値であった ($p < 0.001$) (表 5)。

4) 微小胃癌の NBI 併用拡大内視鏡所見

M-NBI 診断の根拠となる微小胃癌の M-NBI 所見について検討した。IMVP の頻度は 81.9% (68/83)、IMSP の頻度は 79.5% (66/83) で、MV pattern と MS pattern の両方とも irregular は 71.1% (59/83)、MV pattern のみ irregular は 10.8% (9/83)、MS pattern のみ irregular は 8.4% (7/83) であった。DL に関しては、DL (+) 95.2% (79/83)、DL (-) 4.8% (4/83) であった (表 6)。

5) 組織型による微小胃癌の MV pattern と MS pattern の頻度

組織型を分化型 (胃底腺型を除く)、未分化型、

表 2 対象の内訳

性別（男性：女性）	58：23	<i>H.pylori</i> 感染	
平均年齢（範囲）	70.7 歳（24-87）	陽性	19 例（23.4%）
平均腫瘍径	3.9 mm	陰性	37 例（45.7%）
病変部位		除菌後陰性	23 例（28.4%）
U	11 病変（13.2%）	感染歴不明	14 例（17.3%）
M	18 病変（21.7%）	不明	25 例（30.9%）
L	54 病変（65.1%）		
肉眼型		ESD の根治度	
0-II a	25 病変（30.1%）	eCuraA	75 病変（90.4%）
0-II b	4 病変（4.8%）	eCuraB	6 病変（7.2%）
0-II c	54 病変（65.1%）	eCuraC-1	0 病変（0.0%）
組織型		eCuraC-2	2 病変（2.4%）
tub1	71 病変（85.6%）		
tub1 > tub2	1 病変（1.2%）	ESD 後	
tub1 > pap	1 病変（1.2%）	平均観察期間	18.0 か月
tub2	1 病変（1.2%）	追加外科切除	1 例（1.2%）
tub2 > tub1	1 病変（1.2%）	局所再発	0 例（0.0%）
tub2 > por	1 病変（1.2%）	リンパ節転移	0 例（0.0%）
胃底腺型腺癌	2 病変（2.4%）	遠隔転移	0 例（0.0%）
sig	5 病変（6.0%）		
深達度		原病死	0 例（0.0%）
M	80 病変（96.4%）	他病死	3 例（3.7%）
SM1	2 病変（2.4%）		
SM2	1 病変（1.2%）		

表 3 微小胃癌の診断能における通常観察と NBI 拡大観察の比較

	NBI 併用拡大内視鏡（M-NBI）			p 値
	癌	非癌	合計	
通常内視鏡（C-WLI）				
癌	37（44.6%）	1（1.2%）	38（45.8%）	< 0.001
非癌	38（45.8%）	7（8.4%）	45（54.2%）	
合計	75（90.4%）	8（9.6%）	83	

表 4 肉眼型別の正診率

肉眼型	通常内視鏡 （C-WLI）	NBI 併用拡大内視鏡 （M-NBI）
0-II a	28.0%（7/25）	92.0%（23/25）
0-II b	0.0%（0/4）	75.0%（3/4）
0-II c	57.4%（31/54）	90.7%（49/54）
全体	45.8%（38/83）	90.4%（75/83）

表 5 組織型別の正診率

組織型	通常内視鏡 （C-WLI）	NBI 併用拡大内視鏡 （M-NBI）	p 値
tub1	46.6%（34/73）	94.5%（69/73）	< 0.001
tub2	66.7%（2/3）	100.0%（3/3）	
胃底腺型	0.0%（0/2）	0.0%（0/2）	
sig	40.0%（2/5）	60.0%（3/5）	
全体	45.8%（38/83）	90.4%（75/83）	

胃底腺型に、肉眼形態を隆起型 (0-II a) と平坦・陥凹型 (0-II b, 0-II c) に分けて M-NBI 所見を検討した。分化型癌の隆起型では、MS pattern は全病変で観察可能で、irregular は 91.7% と高頻度に認められたが、MV pattern は irregular が 75.0% で、粘膜表層に白色不透明物質 (white opaque substance : WOS) が存在するため上皮下の微小血管を透見できない病変を認め、absent を 16.7% 認めた。分化型癌の平坦・陥凹型では、MV pattern は irregular が 92.3% と高頻度に認めたが、MS pattern は irregular が 82.7% で、absent を 9.6% 認めた。未分化型癌は全病変が平坦・陥凹型で、IMVP は 40.0%、IMSP は 20.0% で認めた。また胃底腺型では IMVP、IMSP とともに 0.0% であった (表 7)。

6) M-NBI 誤診例のまとめ

M-NBI で非癌と診断した微小胃癌を 8 病変 (9.6%) 認め、臨床的特徴と誤診の理由について検討した。

誤診の理由は粘膜表層に癌が露出していないが 4 病変、生検によるアーチファクトが 3 病変、M-NBI の拡大倍率が十分でないが 1 病変であった (表 8)。

表 6 微小胃癌の NBI 併用拡大内視鏡所見

	MS pattern		
	regular	irregular	absent
MV pattern			
regular	8.5% (7/83)	3.6% (3/83)	0.0% (0/83)
irregular	4.8% (4/83)	71.1% (59/83)	6.0% (5/83)
absent	0.0% (0/83)	4.8% (4/83)	1.2% (1/83)
DL	DL (+) DL (-)	95.2% (79/83) 4.8% (4/83)	

表 7 組織型による微小胃癌の MV pattern と MS pattern の頻度

組織型	肉眼形態	MV pattern			MS pattern		
		regular	irregular	absent	regular	irregular	absent
分化型 (tub1, tub2)	隆起型 (0-II a)	8.3% (2/24)	75.0% (18/24)	16.7% (4/24)	8.3% (2/24)	91.7% (22/24)	0.0% (0/24)
	平坦・陥凹型 (0-II b, 0-II c)	5.8% (3/52)	92.3% (48/52)	1.9% (1/52)	7.7% (4/52)	82.7% (43/52)	9.6% (5/52)
未分化型 (sig)	平坦・陥凹型 (0-II c)	60.0% (3/5)	40.0% (2/5)	0.0% (0/5)	60.0% (3/5)	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)
胃底腺型	隆起型 (0-II a)	100.0% (1/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	100.0% (1/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)
	平坦・陥凹型 (0-II b)	100.0% (1/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	100.0% (1/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)

表 8 M-NBI 誤診例のまとめ

症例	肉眼型	組織型	腫瘍径 (mm)	<i>H.pylori</i> 感染	背景粘膜の萎縮	誤診理由
1	0-II c	tub1	3	除菌後陰性	萎縮あり	生検によるアーチファクト
2	0-II c	sig	2	陽性	萎縮あり	粘膜表層に癌が露出していない
3	0-II a	tub1	5	不明	萎縮なし	M-NBI の拡大倍率が十分でない
4	0-II c	tub1	3	陽性	萎縮あり	生検によるアーチファクト
5	0-II c	tub1	1	除菌後陰性	萎縮あり	生検によるアーチファクト
6	0-II c	sig	3	不明	萎縮なし	粘膜表層に癌が露出していない
7	0-II a	胃底腺型腺癌	5	除菌後陰性	萎縮あり	粘膜表層に癌が露出していない
8	0-II b	胃底腺型腺癌	2	不明	萎縮なし	粘膜表層に癌が露出していない

粘膜表層に癌が露出していない病変は、胃底腺型腺癌が2病変と印環細胞癌が2病変で、いずれも粘膜表層が非癌上皮に覆われており、癌に特徴的な拡大内視鏡所見を呈しておらず、診断が困難であった。生検のアーチファクトによる誤診は、1病変は腫瘍径が1 mmで生検による腫瘍組織の著明な減少のため、2病変はともに腫瘍径は3 mmで、生検後のびらん形成や再生上皮の被覆のためM-NBIで癌に特徴的な内視鏡所見をとらえることができなかった。またM-NBIの拡大倍率が十分でなかった病変は、胃型形質を有する低異型度の高分化型腺癌で、検査を行った内視鏡医はレポートで癌と診断していたが、ファイリングシステムに保存されているM-NBI画像は拡大倍率が最大ではなく、癌と診断できる所見をとらえることができなかった。

3. 内視鏡診断の再現性

2名の内視鏡医間の内視鏡診断の κ 係数は、C-WLI 0.48, M-NBI 0.58であり、M-NBIはC-WLIと比較して観察者間の内視鏡診断の再現性を得ていた。

4. 症例提示

【症例1】C-WLI診断：癌, M-NBI診断：癌(図3)。

70歳代, 女性。近医の内視鏡で病変を指摘され紹介。H.pylori陽性。

C-WLIにて胃前庭部大弯に2 mm大の浅い陥凹性病変を認めた。陥凹周囲はなだらかな立ち上がりの辺縁隆起を伴っていた。病変は発赤調で表面は凹凸不整を認め、境界は明瞭であり癌と診断した(図3a)。M-NBIでは明瞭なDLを認め、内部の微小血管構築像の形状は不均一、分布は非対称性、配列は不規則でirregular MV patternと判定した。また表面微細構造はほとんど視認できず、absent MS patternと判断した。DL: present, IMVP: present, IMSP: absentで癌と診断した(図3b)。ESDによる病理組織診断は、Type 0-IIc, 2×2 mm, tub1, pT1a (M), pUL0, Ly0, V0, pHM0, pVM0であった(図3c)。

【症例2】C-WLI診断：非癌, M-NBI診断：癌(図4)。

80歳代, 男性。早期胃癌ESD後のサーベイランス目的。H.pylori除菌後。

C-WLIにて胃角部後壁に5 mm大の隆起性病変を認めた。褪色調で境界は明瞭であり、表面は不整なく非癌と診断した。しかし典型的な胃底腺ポリープや過形成性ポリープとも内視鏡像が異なっていた(図4a)。M-NBIではDLは明瞭で、内部の微小血

管構築像と表面微細構造はともに形状は不均一、分布は非対称性、配列は不規則でirregular MV pattern plus irregular MS pattern with a DLと判定した。DL: present, IMVP: present, IMSP: presentで癌と診断した(図4b, c)。ESDによる病理組織診断は、Type 0-IIa, 5×5 mm, tub1, pT1a (M), pUL0, Ly0, V0, pHM0, pVM0であった(図4d)。

【症例3】C-WLI診断：非癌, M-NBI診断：非癌(図5)。

70歳代, 男性。人間ドックの内視鏡で病変を指摘され紹介。H.pylori除菌後。

C-WLIにて胃体上部大弯に粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた。隆起の頂部に前医での生検による瘢痕を伴っていた。色調は褪色所見なく、生検瘢痕周囲は発赤しわずかに血管透見像を認めた。表面は不整なく境界は不明瞭であり、非癌と診断した(図5a)。M-NBIではDLは不明瞭で、窩間部および腺管開口部の開大、irregularityに乏しい微小血管を認め、regular MV pattern plus regular MS pattern without a DLと判定した。DL: absent, IMVP: absent, IMSP: absentで非癌と診断した(図5b, c)。生検組織診断(Group 5, 胃底腺型腺癌)にて癌と診断した。ESDによる病理組織診断は、Type 0-IIa, 5×4 mm, adenocarcinoma of fundic gland type, pT1b1 (SM1), pUL0, Ly0, V0, pHM0, pVM0であった。粘膜表層は非癌上皮に覆われており、腫瘍は粘膜中層から深層にかけて増殖し、粘膜下層への浸潤を認めており、最深部は170 μ mまで浸潤していた(図5d, e)。

考 案

微小胃癌のC-WLI所見は、肉眼形態や病理組織型によりその特徴に相違がみられる^{3,4)}が、悪性所見をとらえられず診断が困難であることが多く、高い診断能を可能とする報告はみられない¹⁻⁵⁾。診断能を高める試みとして拡大内視鏡による診断が行われてきたが、NBIを併用することで粘膜の微小血管構造と表面微細構造を明瞭に可視化することが可能となり¹²⁾、診断能が飛躍的に向上した。八尾ら⁸⁾は、胃の粘膜上皮下の微小血管構築像(microvascular (MV) pattern: V)と表面微細構造(microsurface (MS) pattern: S)を指標とした拡大内視鏡による胃癌の診断体系(VS classification system)

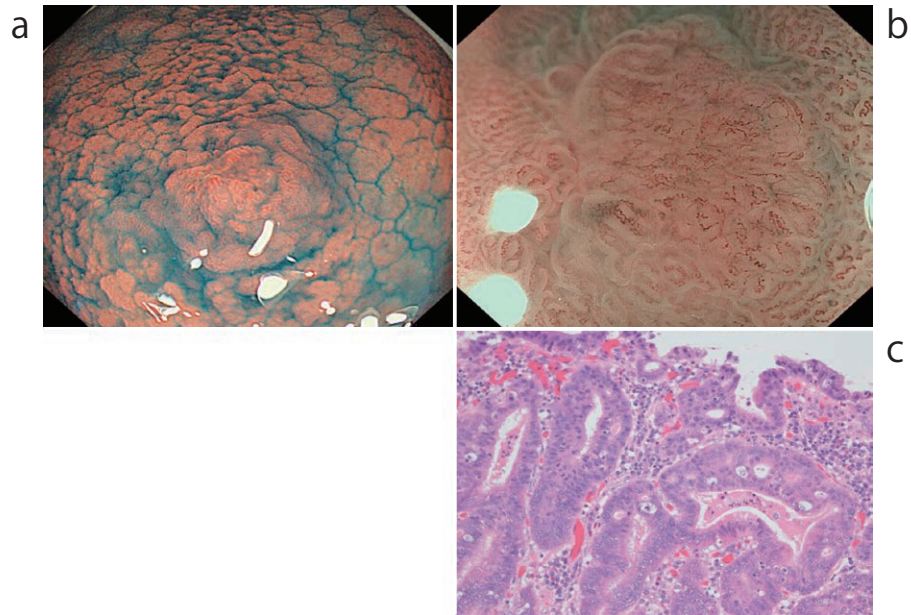


図 3 症例 1 C-WLI 診断：癌，M-NBI 診断：癌
 a：通常内視鏡像（インジゴカルミン色素散布併用）
 b：NBI 併用拡大内視鏡像（強拡大）
 c：病理組織像（HE 染色，200 倍）

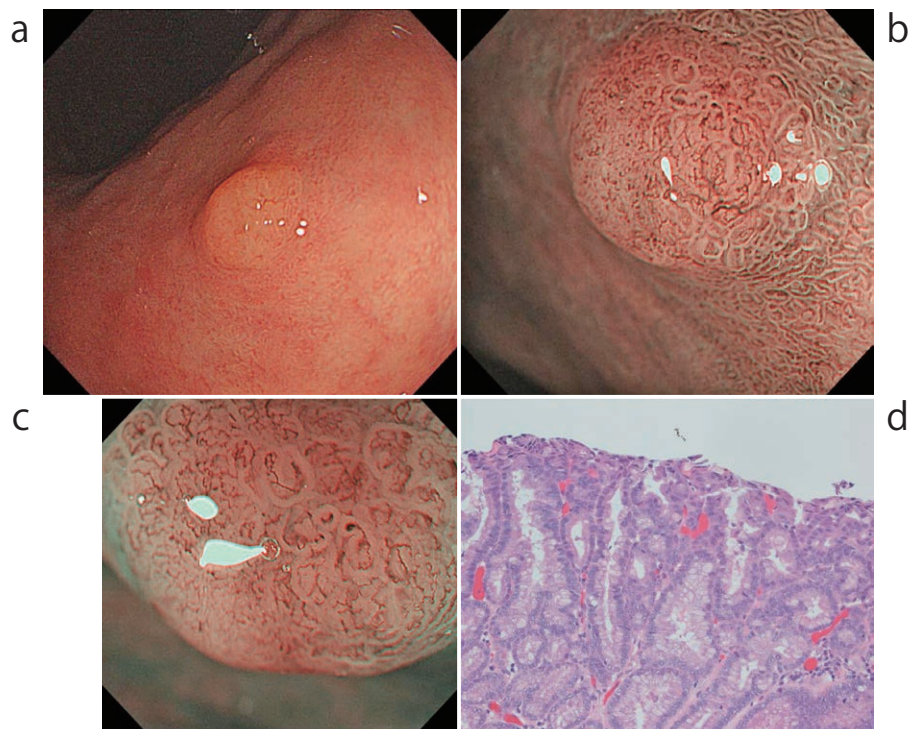


図 4 症例 2 C-WLI 診断：非癌，M-NBI 診断：癌
 a：通常内視鏡像，b：NBI 併用拡大内視鏡像（弱拡大），
 c：NBI 併用拡大内視鏡像（強拡大），d：病理組織像（HE 染色，200 倍）

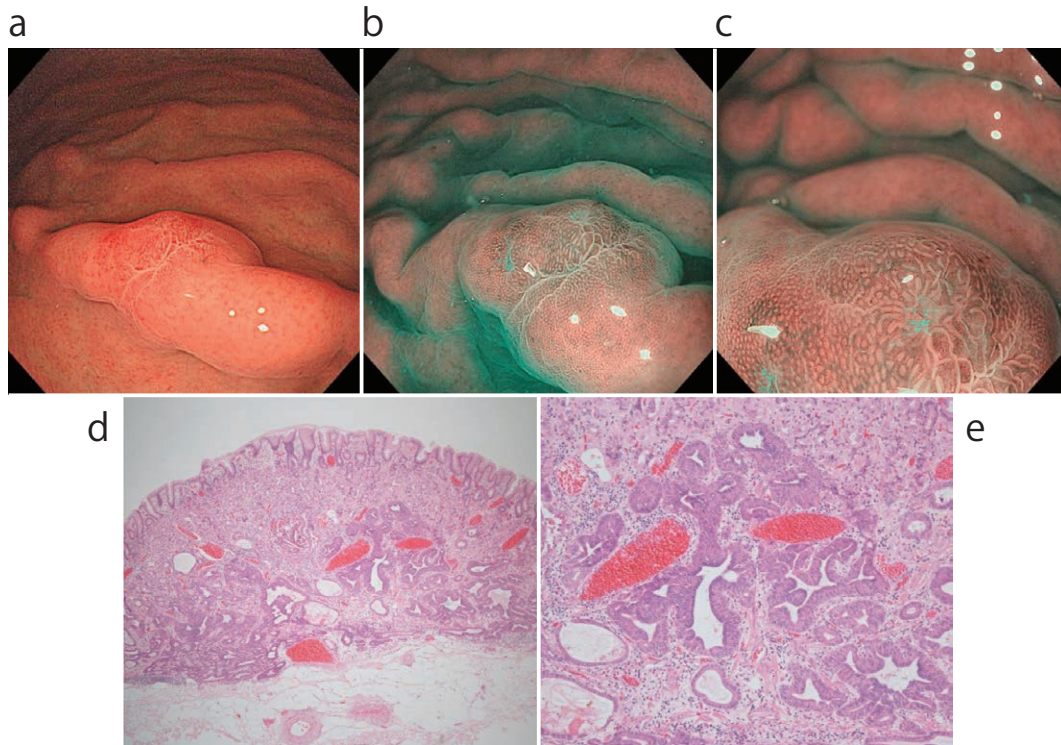


図 5 症例 3 C-WLI 診断：非癌，M-NBI 診断：非癌

a：通常内視鏡像，b：NBI 併用拡大内視鏡像（弱拡大），c：NBI 併用拡大内視鏡像（中拡大），
d：病理組織像（HE 染色，40 倍），e：病理組織像（HE 染色，100 倍）

を構築し，M-NBI は C-WLI と比較して早期胃癌の質的診断能に優れていることが報告されている^{6,7)}。国内外でさまざまな早期胃癌の NBI 分類とその有用性が提唱されたため，エビデンスに基づいた検証が行われ，VS classification system を診断体系とした拡大内視鏡による早期胃癌診断の単純化アルゴリズム（MESDA-G）¹⁰⁾が作成され，統一基準として承認された。M-NBI は小さな病変の質的診断に優れており，10 mm 以下の胃小病変の癌と非癌の鑑別に有用であることが報告されている⁶⁾。しかし微小胃癌の臨床的な頻度は，早期胃癌全体の 1.9～5.7%^{13,14)}とまれであり，微小胃癌に対する M-NBI の有用性については十分には明らかにされていない。

Fujiwara ら¹⁵⁾は微小胃癌と微小非癌を対象として色素内視鏡（Chromoendoscopy：CE）と M-NBI による診断能を比較検討し，CE は感度 43.7%，特異度 81.6%，正診率 69.9%，M-NBI は感度 78.0%，特異度 92.9%，正診率 88.3%で，微小胃癌の診断における M-NBI の感度と正診率は CE よりも優れていることを報告している。微小胃癌のみ（32 病変）

を対象とすると，正診率は CE 43.8%，M-NBI 78.1%であり，本研究の方が M-NBI の正診率は高値であった。本研究での M-NBI 診断は，微小胃癌の肉眼型に関わらず高い診断能を有しており，組織型別では分化型腺癌（tub1, tub2）の診断能は優れていたが，印環細胞癌と胃底腺型腺癌の診断能は低く，早期胃癌の M-NBI 診断の報告^{16,17)}と同様の特徴を有していた。一方早期胃癌の診断能に関する多施設共同研究による前向き試験¹⁶⁾では，M-NBI は感度 60.0%，特異度 98.0%，正診率 96.1%であり，微小胃癌に対する M-NBI の正診率は，早期胃癌に対する正診率よりも低値であった。診断の根拠となる VS classification system による M-NBI 所見の頻度に関して，微小胃癌を対象とした検討を行った報告はない。Yao ら⁸⁾の早期胃癌 100 病変を対象とした報告では，97.0%の病変は M-NBI による診断が可能としており，IMVP の頻度は 93.0%，IMSP の頻度は 60.0%であった。また Dohi ら¹⁸⁾は，早期胃癌 104 病変における M-NBI 所見の頻度を IMVP 96.2%，IMSP 78.8%と報告しており，早期胃癌の

M-NBI では IMVP をより高頻度に認めている。Yao ら¹⁹⁾は発赤調の平坦病変 158 病変の検討で、早期胃癌と診断された 14 病変における IMVP は、感度 92.9%，特異度 99.3%，正診率 98.7% で、早期胃癌の M-NBI 診断において MV pattern が非常に有用な指標であることを報告している。本研究での M-NBI 所見の頻度は IMVP 81.9%，IMSP 79.5% で、早期胃癌を対象とした報告^{8, 18)}と比較して IMVP の頻度が低く、微小胃癌の正診率に影響を及ぼしたと考えられた。また隆起型では IMSP，平坦・陥凹型では IMVP を高頻度に認めており、肉眼形態によって視認可能な微小胃癌の表面構造の頻度に違いがあることが示された。

既存の報告¹⁵⁾では、褪色調を呈する印環細胞癌の M-NBI 診断が困難であるとしているが、微小胃癌の M-NBI 診断を困難とする要因と課題について検討を行った。本研究では、M-NBI で非癌と診断された微小胃癌を 8 病変 (9.6%) 認めた。内視鏡画像と病理組織像を検討したところ、誤診の理由として粘膜表層に癌が露出していない (4 病変)、生検によるアーチファクト (3 病変)、M-NBI の拡大倍率が十分でない (1 病変) などが挙げられた。

粘膜表面に癌が露出していない病変は、組織型が印環細胞癌と胃底腺型腺癌であり、癌の発生・発育様式に起因すると考えられた。分化型癌の多くは、粘膜全層を置換性に増殖するため M-NBI 診断は比較的容易であるが、印環細胞癌などの未分化型癌は、腺頸部の細胞増殖帯から発生²⁰⁾して増殖帯に沿って側方進展し、徐々に上層へと発育して粘膜全層を置換するため、癌の発育状態により M-NBI 所見に変化を来すことが報告されている²¹⁾。増殖帯のみに進展している状態では、粘膜表層は非癌の腺窩上皮に覆われており、癌細胞による腺頸部の破壊により腺管密度が低下し、窩間部の開大を認める。癌が増殖して表層近くまで達すると表面微細構造は不明瞭化し、不整な微小血管構築像 (wavy microvessels)²²⁾を確認できるようになり、粘膜全層に浸潤するといわれる corkscrew pattern²³⁾が観察される。また胃底腺型腺癌は、胃底腺細胞 (主細胞、頸部粘液細胞、壁細胞) への分化を示す細胞が、不規則な腺管構造を形成して増殖する腺癌²⁴⁾で、多くは低異型度の腫瘍細胞からなる分化型腺癌である。2010 年に Ueyama と Yao ら²⁵⁾によって新しく提唱

され、胃癌取扱い規約 15 版で胃癌の特殊型の一つとして新たに追加された。粘膜中層から深層で増殖し、比較的早期に粘膜下層に浸潤しながら発育するため、表層は非癌上皮に覆われていることが多い。C-WLI では背景粘膜に萎縮性変化がなく、褪色調の粘膜下腫瘍様病変で、表面に樹枝状の拡張血管を伴うことが多く²⁶⁾、M-NBI では明瞭な demarcation line (DL) がなく、窩間部や腺管開口部の開大、irregularity に乏しい微小血管などが観察されるのが特徴とされる¹⁷⁾。微小胃癌は癌の発生初期により近い状態を呈しているため、未分化型や胃底腺型の微小胃癌では粘膜表層が非癌上皮に覆われていることが多く、VS classification system を用いた胃拡大内視鏡の診断アルゴリズム (MESDA-G) では癌と診断することが困難で、診断の限界と考えられる^{22, 27)}。しかし腫瘍により修飾された非癌上皮の特徴的な所見を M-NBI で認識することが診断に有用と考えられ、生検による組織診断を行うことが必要である。本研究で M-NBI 診断が困難であった印環細胞癌と胃底腺型腺癌は、いずれも表層の非癌上皮に前述した特徴的な M-NBI 所見を認めており、生検による組織診断を行うことで診断が可能であった。

生検によるアーチファクトについては、生検による腫瘍組織の著明な減少や生検後のびらん形成および再生上皮の被覆により癌と診断することが困難であった。本研究では C-WLI で発見され生検が施行された後に M-NBI を行った病変が 85.5% (71/83) で、M-NBI 所見が癌本来の所見か生検による修飾かの判断が困難な場合もみられた。微小胃癌は小さいため生検が内視鏡所見に及ぼす影響が大きく、診断を困難にしている。これまでの微小胃癌の報告^{15, 28)}では、生検後に M-NBI が行われた病変が大半であり、生検前の M-NBI 所見のみで検討した報告はない。微小胃癌に対する M-NBI 診断能の真の評価には、生検施行前の病変を対象とした前向き試験を行う必要がある。また早期胃癌においては、M-NBI 診断が高確信度であれば生検を省略できる可能性について報告しており¹⁶⁾、今後微小胃癌に対する M-NBI の診断能と精度が向上することで生検を省略できれば、生検による診断、治療困難例を減少させることが期待される。

M-NBI の拡大倍率が十分でなかった病変は、ファイリングシステムに保存されている M-NBI 画

像の拡大倍率が最大ではなく、癌と診断できる所見をとらえることができなかった。本研究は retrospective な検討で、先端フードの使用や拡大倍率などの観察条件が統一できなかった。M-NBI は観察倍率により胃癌の診断能に差を認め、最大倍率での観察が診断能に優れている²⁹⁾とされており、最大倍率で適切な画像を得る努力と内視鏡技術の向上が必要である。

また内視鏡診断の再現性については、M-NBI は C-WLI と比較して観察者間の内視鏡診断の再現性を得ていた。しかし M-NBI の κ 係数は 0.58 にとどまっており、M-NBI 診断は未だ観察者間のばらつきが大きく、正確な診断を行うためには M-NBI の基礎的知識、診断技術を習得し、経験を蓄積していく必要がある。M-NBI の e-learning が診断能の向上に有用であることが多施設共同研究で報告³⁰⁾されており、今後もさらなる研鑽を積んで、診断能力の向上に努めなければならない。ただし M-NBI 診断は事前に C-WLI で病変を認識しなければならず、C-WLI による内視鏡診断学を磨く必要があることは言うまでもない。

本研究では微小胃癌のみを対象とした場合、M-NBI は C-WLI より正診率が優れており、C-WLI における M-NBI の上乗せ診断能の向上を認めた。早期胃癌の内視鏡診断は、色素散布を併用した白色光による通常内視鏡観察が最も一般的に行われているが、微小胃癌の質的診断においては C-WLI の診断能は低く、M-NBI が有用である可能性が示された。M-NBI を用いて微小胃癌の段階で診断することで、侵襲性の低い内視鏡治療により高率に治癒が得られており、患者の転帰に加え、術後 QOL の向上に寄与することができたと推測される。

M-NBI は微小胃癌の質的診断に有用である可能性があり、今後はこれらの課題を克服してより精度の高い M-NBI 診断に努め、微小胃癌の診断における M-NBI の有用性を明らかにしていきたい。

謝辞 本論文執筆にあたり、熊本赤十字病院 消化器内科 北田英貴先生、病理部 長峯理子先生にご指導いただきました。ここに深謝いたします。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 高橋 寛. 胃拡大内視鏡検査法による発赤病変の鑑別能 臨床的検討, 特に胃びらんと微小胃癌の鑑別. *Gastroenterol Endosc.* 1984;26:1646-1653.
- 2) 大井田正人, 菅野 聡, 今泉 弘, ほか. 微小胃癌の臨床診断の限界 特に内視鏡診断について. 胃と腸. 1995;30:1231-1237.
- 3) 高橋 寛, 桐原和貴, 山田雅哉, ほか. 胃癌の診断に X 線検査は不要か 必須としない立場から: 特に微小胃癌の内視鏡診断能に関して. 胃と腸. 1998;33:609-616.
- 4) 高橋 寛, 平田邦代, 澤田 晋, ほか. 微小胃癌の内視鏡診断. *Gastroenterol Endosc.* 2011;53:1229-1240.
- 5) 角嶋直美, 小野裕之, 田中雅樹, ほか. 微小胃癌における通常内視鏡診断の限界に迫る. 胃と腸. 2013;48:835-842.
- 6) Ezoe Y, Muto M, Uedo N, *et al.* Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology.* 2011;141:2017-2025.
- 7) Kato M, Kaise M, Yonezawa J, *et al.* Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:523-529.
- 8) Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragnath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy.* 2009;41:462-467.
- 9) 八尾建史. VS classification system. 胃と腸. 2017;52:724-725.
- 10) Muto M, Yao K, Kaise M, *et al.* Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endosc.* 2016;28:379-393. Erratum in: *Dig Endosc.* 2016;28:630.
- 11) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン. 第5版. 東京: 金原出版; 2018.
- 12) Muto M, Katada C, Sano Y, *et al.* Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:16-20.
- 13) 長井健悟, 竜田正晴, 松浦倫子, ほか. 微小胃癌診断の時代的変遷. 胃と腸. 2013;48:785-793.
- 14) 江頭由太郎, 芥川 寛, 梅垣英次, ほか. 微小胃癌の病理 微小胃癌の臨床病理学的特徴 未分化型微小胃癌の画像診断のために. 胃と腸. 2013;48:809-820.
- 15) Fujiwara S, Yao K, Nagahama T, *et al.* Can we accurately diagnose minute gastric cancers (\leq

- 5mm)? Chromoendoscopy (CE) vs magnifying endoscopy with narrow band imaging (M-NBI). *Gastric Cancer*. 2015;18:590-596.
- 16) Yao K, Doyama H, Gotoda T, *et al*. Diagnostic performance and limitations of magnifying narrow-band imaging in screening endoscopy of early gastric cancer: a prospective multicenter feasibility study. *Gastric Cancer*. 2014; 17:669-679.
- 17) 上村浩也, 八尾隆史, 松本健史, ほか. 胃底腺型胃癌の臨床的特徴 拡大内視鏡所見を中心に胃底腺型胃癌の NBI 併用拡大内視鏡診断. 胃と腸. 2015;50:1533-1547.
- 18) Dohi O, Yagi N, Yoshida S, *et al*. Magnifying blue laser imaging versus magnifying narrow-band imaging for the diagnosis of early gastric cancer: a prospective, multicenter, comparative study. *Digestion*. 2017;96:127-134.
- 19) Yao K, Iwashita A, Tanabe H, *et al*. Novel zoom endoscopy technique for diagnosis of small flat gastric cancer: a prospective, blind study. *Clin gastroenterol Hepatol*. 2007;5:869-878.
- 20) 斎藤洋子, 中村恭一, 牧野哲也, ほか. 胃未分化型癌細胞発生とそれに引き続く癌細胞の生体生着様式. 胃と腸. 1987;22:1061-1071.
- 21) Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, *et al*. Diagnosis of undifferentiated type early gastric cancers by magnification endoscopy with narrow-band imaging. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:1262-1269.
- 22) 八木一芳, 味岡洋一. 胃の拡大内視鏡診断. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2014.
- 23) Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, *et al*. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy*. 2004;36:1080-1084.
- 24) 日本胃癌学会編. 胃癌取り扱い規約. 第 15 版. 東京: 金原出版; 2017.
- 25) Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, *et al*. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:609-619.
- 26) Ueyama H, Matsumoto K, Nagahara A, *et al*. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (chief cell predominant type). *Endoscopy*. 2014;46:153-157.
- 27) 八尾建史, 長浜 考, 田邊 寛, ほか. 胃腫瘍性病変の拡大内視鏡診断 拡大内視鏡診断の限界. 胃と腸. 2011;46:903-914.
- 28) 藤崎順子, 岡田和久, 富田英臣, ほか. 微小胃癌の拡大内視鏡診断の限界に迫る 未分化型微小胃癌の診断. 胃と腸. 2013;48:857-868.
- 29) Uchita K, Yao K, Uedo N, *et al*. Highest power magnification with narrow-band imaging is useful for improving diagnostic performance for endoscopic delineation of early gastric cancers. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:155. (accessed 2018 Dec 14) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630876/pdf/12876_2015_Article_385.pdf
- 30) Nakanishi H, Doyama H, Ishikawa H, *et al*. Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study. *Endoscopy*. 2017;49:957-967.

DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF MAGNIFYING ENDOSCOPY WITH NARROW BAND IMAGING FOR MINUTE GASTRIC CANCER

Kazuhito YOSHIMOTO^{*1)}

Hiroshi TAKAHASHI²⁾ and Masatsugu NAGAHAMA²⁾

Abstract — C-WLI (Conventional endoscopy with white light imaging) is insufficient for an accurate diagnosis of minute gastric cancer which is less than or equal to 5mm in diameter. Although M-NBI (magnifying endoscopy with narrow band imaging) has been proven to be useful for the diagnosis of early gastric cancer with a high evidence level, its usefulness for the diagnosis of minute gastric cancer remains unclear. We evaluated the diagnostic accuracy and the reproducibility of C-WLI and M-NBI for minute gastric cancer. In this retrospective study, included were 81 patients (with 83 lesions of minute gastric cancer) who underwent preoperative examination using M-NBI and ESD (endoscopic submucosal dissection) at Japanese Red Cross Kumamoto Hospital between April 2011 and September 2018. The diagnostic accuracy of C-WLI vs. M-NBI was 45.8% vs. 90.4%, with significant differences ($p < 0.001$). The diagnostic accuracy of M-NBI was superior to that of C-WLI for minute gastric cancer of all macroscopic types and differentiated adenocarcinoma of various histological types. M-NBI revealed an irregular MV pattern in 81.9% and an irregular MS pattern in 79.5% according to the VS (vessel plus surface) classification system. The kappa value for interobserver agreement was 0.48 for C-WLI and 0.58 for M-NBI. M-NBI had greater accuracy and reproducibility than C-WLI for the diagnosis of minute gastric cancer.

Key words: minute gastric cancer, magnifying endoscopy with narrow band imaging (M-NBI), conventional endoscopy with white light imaging (C-WLI)

[Received March 4, 2019 : Accepted June 28, 2019]

¹⁾Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital

²⁾Department of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital

* To whom corresponding should be addressed